

APPLICATION

FOR

UNITED STATES OF AMERICA

* * * * *

SPECIFICATION

TO ALL WHOM IT MAY CONCERN:

Be it known that I,

Daniele GALAVOTTI
Italian citizen
of MIRANDOLA - ITALY

have invented certain improvements in

“BIOREACTOR, PARTICULARLY FOR BIOARTIFICIAL ORGANS”

of which the following description in connection with the accompanying drawings is a specification, like reference characters on the drawings indicating like parts in the several figures.

Il presente trovato ha per oggetto un bioreattore, particolarmente per organi bioartificiali.

SFONDO DELL'INVENZIONE

Sono da tempo noti bioreattori impiegati in campo biologico, microbiologico e medico ad esempio per la perfusione di colture di cellule, animali od umane, o per la creazione di organi bioartificiali, intendendo per organi bioartificiali dispositivi extracorporei in grado di supportare o compensare temporaneamente le insufficienti funzioni di organi di un essere umano.

I bioreattori impiegati per la creazione di organi bioartificiali possono ospitare colture di cellule, animali od umane, in grado di riprodurre le funzioni specifiche dell'organo da supportare.

A puro titolo esemplificativo i bioreattori sono impiegati per la creazione di fegati bioartificiali; questi ultimi sono dispositivi extracorporei essenzialmente costituiti da un'unità di filtrazione che separa il fluido da trattare, plasma od ultrafiltrato, dai componenti corpuscolari del sangue prelevato da un paziente, da un bioreattore, contenente una coltura di epatociti metabolicamente attivi e che viene attraversato dal fluido da trattare, e da un'unità di ricombinazione del fluido trattato in uscita dal bioreattore con i componenti corpuscolari del sangue che viene successivamente ri-iniettato nel paziente.

Il bioreattore deve consentire il contatto fra il fluido da trattare e gli epatociti in modo tale che fra essi avvenga uno scambio atto a riequilibrare la concentrazione dei componenti del fluido e dei gas in esso disciolti e che, contemporaneamente, sia impedito il passaggio di epatociti o di loro frammenti nel fluido stesso, al fine di evitare fenomeni di immunizzazione

del paziente.

I primi bioreattori impiegati specificatamente per fegati bioartificiali sono stati costruiti prendendo a modello i dializzatori e sfruttando i principi alla base dei processi di dialisi.

Dai primi bioreattori a membrana piatta si è passati ai più recenti bioreattori a fasci di fibre capillari cave, all'esterno o all'interno delle quali vengono alloggiate le colture di cellule.

L'impiego delle fibre capillari cave ha permesso di migliorare i processi di diffusione e di scambio fra il fluido da trattare e le colture cellulari e di fornire l'apporto di ossigeno necessario per il metabolismo di queste ultime.

Questi bioreattori noti hanno presentato, tuttavia, alcuni svantaggi fra cui va ricordato il fatto che lo scambio fra la coltura cellulare in essi ospitata e il fluido da trattare che li attraversa avviene in modo disomogeneo, incostante e parziale sulla superficie utile di scambio, con conseguente limitato sfruttamento della loro reale capacità di scambio e riduzione della loro efficienza.

Ciò è dovuto sia alla bassa pressione alla quale deve essere introdotto il fluido da trattare per evitare di sottoporre le cellule della coltura a sollecitazioni tali da comprometterne la vitalità, sia alla conformazione ed alla configurazione della struttura di supporto delle colture cellulari che provocano una concentrazione dello scambio in corrispondenza della zona di ingresso del fluido nel bioreattore, anziché distribuirlo sull'intera superficie utile.

Altro svantaggio dei bioreattori noti consiste nel fatto che il volume utile per la coltura cellulare è fortemente ridotto rispetto al loro volume totale, il primo essendo dell'ordine di 1/3 del secondo; ciò, unito alla necessità di

disporre di una sufficiente concentrazione cellulare in grado di supplire alle funzioni dell'organo da supportare, comporta un aumento degli ingombri complessivi dei bioreattori.

Per ovviare a tali svantaggi sono noti bioreattori a fibre capillari cave essenzialmente costituiti da un contenitore sostanzialmente tubolare all'interno del quale è alloggiata una struttura di supporto e di coltura delle cellule e che è provvisto ad un'estremità di una luce di ingresso del fluido da trattare, disposta a monte della struttura, e all'estremità opposta di una luce di uscita del fluido trattato, disposta a valle della struttura.

A monte della struttura di supporto e di coltura è ricavata una prima camera di raccolta del fluido da trattare, camera che è resa comunicante con l'esterno del contenitore attraverso la luce di ingresso; a valle della struttura di supporto e di coltura è ricavata una seconda camera di raccolta del fluido trattato, camera che è resa comunicante con l'esterno del contenitore attraverso la luce di uscita.

La struttura di supporto e di coltura è costituita da un pannello multistrato avvolto a spirale attorno ad uno stelo di attacco sostanzialmente coassiale al contenitore, internamente cavo e che ha un'estremità cieca e l'altra estremità aperta in comunicazione con l'esterno del contenitore stesso.

Il pannello ha un bordo reso solidale, tramite incastro e/o incollaggio, ad una fessura longitudinale ricavata nello stelo e il bordo opposto a contatto con la parete interna del contenitore; le estremità opposte della spirale sono annegate in un rispettivo anello di contenimento.

Il pannello è costituito da almeno sei strati piani sovrapposti: un primo strato costituito da un'orditura di fibre, capillari e cave, di uscita del fluido trattato che sono parallele all'asse del contenitore e ripiegate ad U con le

estremità libere sfocianti nella seconda camera di raccolta, un secondo strato costituito da un mezzo permeabile e filtrante di supporto delle cellule, un terzo strato costituito da un reticolo di distribuzione delle cellule da inseminare, un quarto strato uguale al secondo, un quinto strato costituito da un'orditura di fibre, capillari e cave, di ingresso del fluido da trattare che sono parallele all'asse del contenitore e ripiegate ad U, in verso opposto a quelle del primo strato, con le estremità libere sfocianti nella prima camera di raccolta, ed, infine, un sesto strato costituito da un foglio impermeabile che separa le fibre capillari del primo e del quinto strato quando il pannello è avvolto a spirale.

Le cellule da inseminare nella struttura di supporto e di coltura vengono inoculate, attraverso l'estremità aperta dello stelo, all'interno della cavità di quest'ultimo; le cellule inoculate, attraverso il bordo del pannello fissato allo stelo si diffondono in tutta la struttura.

Terminata l'inseminazione delle cellule il bioreattore può essere impiegato come organo bioartificiale: il fluido da trattare viene introdotto attraverso la luce di ingresso nella prima camera di raccolta e da qui penetra nelle fibre di ingresso, saturate le quali ne attraversa le pareti e, seguendo un flusso sostanzialmente radiale, raggiunge lo strato di supporto delle cellule con le quali avviene lo scambio di soluti.

Il fluido così trattato, seguendo sempre un flusso sostanzialmente radiale rispetto all'asse del contenitore, raggiunge le fibre di uscita e, attraverso le loro pareti, penetra al loro interno per defluire nella seconda camera di raccolta ed essere evacuato attraverso la luce di uscita.

Questi ultimi bioreattori noti, pur avendo consentito di superare gli svantaggi sopralamentati, permettendo di uniformare lo scambio su tutta la

superficie utile e di sfruttare meglio il volume disponibile, presentano, tuttavia, alcuni inconvenienti fra i quali vanno ricordati il fatto che hanno una struttura alquanto complessa, il fatto che richiedono operazioni di assemblaggio lunghe, laboriose e precise ed il fatto che richiedono l'impiego di diversi tipi di materiali, con conseguente incremento dei tempi e dei costi di produzione.

Si fa notare, ad esempio, che sono richieste precise operazioni d'incastro e d'incollaggio del bordo del pannello allo stelo centrale.

Si fa, inoltre, notare che il pannello multistrato ha una configurazione alquanto complessa che richiede la sovrapposizione di una pluralità di diversi strati tra cui anche uno impermeabile atto a separare le fibre cave di ingresso da quelle di uscita, sì da evitare commistioni fra il fluido da trattare e quello già trattato.

RIASSUNTO DELL'INVENZIONE

Compito precipuo del presente trovato è quello di eliminare gli inconvenienti sopralamentati dei bioreattori noti escogitando un bioreattore, particolarmente per organi bioartificiali, che sia strutturalmente e costruttivamente più semplice, che permetta di limitare e di facilitare le operazioni di assemblaggio, di ridurre l'impiego di diversi tipi di materiali e di contenere i tempi ed i costi di produzione.

Nell'ambito di tale compito, uno scopo del presente trovato è quello di realizzare un bioreattore con una struttura semplice, di relativamente facile attuazione pratica, di sicuro impiego ed efficace funzionamento, nonché di costo relativamente contenuto.

Questo compito nonché questo ed altri scopi che risulteranno maggiormente evidenti qui di seguito vengono raggiunti dal presente bioreattore,

particolarmente per organi bioartificiali, comprendente un corpo chiuso e sostanzialmente tubolare all'interno del quale è definita una cavità di contenimento, una struttura di supporto e di coltura di cellule, animali e/o umane, alloggiata in detta cavità ed atta ad essere attraversata da un fluido da trattare, una luce di ingresso di detto fluido da trattare definita in detto corpo a monte di detta struttura, una luce di uscita del fluido trattato definita in detto corpo a valle di detta struttura, una prima camera di raccolta del fluido da trattare che è definita in detta cavità a monte di detta struttura e che è resa comunicante con l'esterno di detto corpo attraverso detta luce di ingresso e una seconda camera di raccolta del fluido trattato che è definita in detta cavità a valle di detta struttura e che è resa comunicante con l'esterno di detto corpo attraverso detta luce di uscita, caratterizzato dal fatto che comprende un primo fascio di fibre, capillari, cave e di ingresso di detto fluido da trattare, che è alloggiato in detta cavità ed interposto fra detta prima camera di raccolta e detta struttura e un secondo fascio di fibre, capillari, cave e di uscita di detto fluido trattato, che è alloggiato in detta cavità ed interposto fra detta struttura a detta seconda camera di raccolta.

BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI

Ulteriori caratteristiche e vantaggi del presente trovato risulteranno maggiormente evidenti dalla descrizione di dettaglio di una forma di esecuzione preferita, ma non esclusiva, di un bioreattore, particolarmente per organi bioartificiali, illustrato a titolo indicativo, ma non limitativo, nelle unite tavole di disegni in cui:

la figura 1 è una vista in sezione schematica longitudinale di un bioreattore, particolarmente per organi bioartificiali, secondo il trovato;

la figura 2 è una vista schematica, in sezione trasversale e su scala

ingrandita, di una porzione della struttura di supporto e di coltura delle cellule del bioreattore secondo il trovato;

la figura 3 è una vista in assonometria schematica di una porzione della struttura di supporto e di coltura delle cellule e del primo e del secondo fascio di fibre del bioreattore un secondo il trovato;

la figura 4 è una vista schematica in pianta del primo e del secondo fascio di fibre di un'alternativa forma di realizzazione del bioreattore secondo il trovato.

DESCRIZIONE DELLE FORME DI REALIZZAZIONE PREFERITE

Con riferimento a tali figure, si è indicato globalmente con 1 un bioreattore, particolarmente per organi bioartificiali.

Il bioreattore 1 comprende un corpo 2 chiuso, sostanzialmente tubolare ed all'interno del quale è definita una cavità 3 di contenimento, e una struttura 4 di supporto e di coltura di cellule, animali e/o umane, che è alloggiata nella cavità 3 e che è atta ad essere attraversata da un fluido da trattare, del tipo, ad esempio di plasma o di ultrafiltrato.

Il corpo 2 è provvisto di una luce di ingresso 5 del fluido da trattare che è definita a monte della struttura 4 e di una luce di uscita 6 del fluido trattato che è definita a valle della struttura 4.

All'interno della cavità 3 ed a monte della struttura 4 è definita una prima camera 7 di raccolta del fluido da trattare e che è resa comunicante con l'esterno del corpo 2 attraverso la luce di ingresso 5; sempre all'interno della cavità 3, ma a valle della struttura 4, è definita una seconda camera 8 di raccolta del fluido trattato e che è resa comunicante con l'esterno del corpo 2 attraverso la luce di uscita 6.

Il bioreattore 1 comprende, inoltre, un primo fascio 9 di fibre 10, capillari,

cave e di ingresso del fluido da trattare, che è alloggiato nella cavità 3 ed interposto fra la prima camera 7 e la struttura 4, ed un secondo fascio 11 di fibre 12, capillari, cave e di uscita del fluido trattato, che è alloggiato nella cavità 3 ed interposto fra la struttura 4 e la seconda camera 8.

Primi mezzi di ancoraggio 13 e secondi mezzi di ancoraggio 14 fissano rispettivamente il primo fascio 9 ed il secondo fascio 11 rispetto al corpo 2. Il corpo 2 comprende due estremità opposte, 2a e 2b, rispettivamente a monte ed a valle della struttura 4, che sono chiuse a tenuta da rispettivi coperchi 15 e 16 con l'interposizione di relative guarnizioni 17 e 18.

Nel coperchio 15 è ricavata la luce di ingresso 5, mentre nel coperchio 16 è ricavata la luce di uscita 6; le due luci sono sostanzialmente coassiali all'asse longitudinale del corpo 2 di cui si è indicata con A la relativa traccia.

La prima camera 7 rimane definita fra il coperchio 15 ed i primi mezzi di ancoraggio 13; la seconda camera 8 rimane definita fra il coperchio 16 ed i secondi mezzi di ancoraggio 14.

Il bioreattore 1 è, inoltre, provvisto di una bocca di inoculazione 19 delle cellule che verranno coltivate e supportate dalla struttura 4 e di una bocca di evacuazione 20 delle cellule inoculate e non adese alla struttura 4; la bocca di inoculazione 19 e la bocca di evacuazione 20 sono definite nel corpo 2 fra il primo fascio 9 ed il secondo fascio 11.

In particolare, la bocca di inoculazione 19 è definita fra il secondo fascio 11 e la struttura 4, mentre la bocca di evacuazione 20 è definita fra la struttura 4 ed il primo fascio 9.

Una camera di ingresso 21 delle cellule inoculate è ricavata nella cavità 3, fra il secondo fascio 11 e la struttura 4, ed è resa comunicante con l'esterno

del corpo 2 attraverso la bocca di inoculazione 19.

Una camera di uscita 22 delle cellule inoculate e non adese alla struttura 4 è definita nella cavità 3, fra la struttura 4 ed il primo fascio 9, ed è resa comunicante con l'esterno del corpo 2 attraverso la bocca di evacuazione 20.

Sono previsti tappi di chiusura della bocca di inoculazione 19 e della bocca di evacuazione 20, non raffigurati essendo di tipo noto.

La struttura 4 comprende un pannello 23 avvolto su se stesso a bobina, o spirale, con asse sostanzialmente parallelo all'asse A del corpo 2, il bordo longitudinale del pannello 23 ed interno alla bobina è libero, mentre il suo bordo longitudinale opposto è anch'esso libero ed a contatto con la parete interna della cavità 3.

Il pannello 23 è avvolto attorno al suddetto bordo longitudinale interno per un arco di almeno 270°.

Il pannello 23 comprende almeno due strati lastriformi tra loro sovrapposti e paralleli, di cui un primo strato 24 costituito da una matrice di supporto delle cellule ed un secondo strato 25 costituito da una matrice di diffusione e di distribuzione delle cellule inoculate.

Vantaggiosamente, il pannello 23, in una forma di realizzazione non raffigurata, può comprendere un terzo strato uguale al primo strato 24 e sovrapposto parallelo al secondo strato 25.

Il primo strato 24 è di tipo permeabile rispetto al fluido da trattare e può essere costituito da fogli in tessuto polimerico, a trama intrecciata con orditura casuale od ordinata, del tipo, ad esempio, del poliestere o simili.

Il volume complessivo del primo strato 24 e/o dell'eventuale terzo strato è compreso tra il 5% ed il 15% del volume complessivo disponibile per le

cellule.

Il secondo strato 25 ha, invece, una struttura reticolare ed è realizzato, ad esempio, in poliestere.

Il primo fascio 9 comprende una o più orditure piane sovrapposte di fibre 10 capillari, cave, disposte sostanzialmente parallele all'asse A del corpo 2 e singolarmente ripiegate ad "U" con le rispettive estremità aperte rivolte verso la prima camera 7, le fibre 10 essendo permeabili al fluido da trattare.

Il secondo fascio 11 comprende una o più orditure piane sovrapposte di fibre 12 capillari, cave, disposte sostanzialmente parallele all'asse A del corpo 2 e singolarmente ripiegate ad "U" con le rispettive estremità aperte rivolte verso la seconda camera 8, le fibre 12 essendo permeabili al fluido trattato.

Ciascuna fibra 10 e 12, rispettivamente del primo fascio 9 e del secondo fascio 11, è costituita da un segmento di un capillare in materiale microporoso ripiegato ad "U" sostanzialmente in mezzeria a definire una coppia di rami rettilinei, 10a e 12a, e tra loro sostanzialmente paralleli con le estremità aperte sfocianti rispettivamente nella prima camera 7 e nella seconda camera 8.

Il materiale microporoso di cui sono costituite le fibre 10 e 12 presenta pori di diametro medio compreso fra 0,10 μm e 0,50 μm ed è, ad esempio, costituito da polietersulfone o simili.

Utilmente, la densità di distribuzione ed il diametro delle fibre 10 e 12 sono costanti per l'intero sviluppo rispettivamente del primo fascio 9 e del secondo fascio 11.

I primi mezzi di ancoraggio 13 ed i secondi mezzi di ancoraggio 14 comprendono un rispettivo spessore 26 e 27 in materiale sigillante che è

alloggiato a misura nella cavità 3 e che è disposto sostanzialmente ortogonale all'asse A del corpo 2 e nel quale sono almeno parzialmente annegati i rami 10a e 12a delle fibre 10 e 12 rispettivamente del primo fascio 9 e del secondo fascio 11.

Il materiale in cui sono realizzati gli spessori 26 e 27 è di tipo polimerico, ad esempio a base di poliuretano o simili.

In figura 4 è rappresentata una porzione di un'alternativa forma di realizzazione del bioreattore 1 in cui il primo fascio 9 di fibre 10 comprende almeno due orditure piane e sovrapposte di fibre 10' e 10'' capillari, cave, permeabili al fluido e singolarmente ripiegate ad U con le rispettive estremità aperte rivolte verso la prima camera 7; le fibre 10' di una delle due orditure sono disposte inclinate rispetto alle fibre 10'' dell'altra orditura di un angolo α variabile fra 15° e 30°.

In modo analogo il secondo fascio 11 di fibre 12 comprende almeno due orditure piane e sovrapposte di fibre 12' e 12'', capillari, cave, permeabili al fluido e singolarmente ripiegate ad U con le rispettive estremità aperte rivolte verso la seconda camera 8; le fibre 12' di una delle due orditure sono disposte inclinate rispetto alle fibre 12'' dell'altra orditura di un angolo β variabile fra 15° e 30°.

Il bioreattore 1 è, ad esempio, impiegabile come fegato bioartificiale, in tal caso le cellule supportate e coltivate sulla struttura 4 sono epatociti, mentre il fluido in esso trattato è costituito da plasma o ultrafiltrato separato dai componenti corpuscolari del sangue prelevato da un paziente.

Il funzionamento del trovato è il seguente:

Prima di poter impiegare il bioreattore 1 come organo bioartificiale occorre inseminare la struttura 4 con le opportune cellule (epatociti).

Le cellule vengono iniettate attraverso la bocca di inoculazione 19 all'interno della camera di ingresso 21 dalla quale fluiscono verso la struttura 4; le cellule inoculate diffondono attraverso il secondo strato 25 nel primo strato 24 del pannello 23 al quale aderiscono.

Le cellule non adesate al primo strato 24 defluiscono verso la camera di uscita 22 dalla quale vengono allontanate attraverso la bocca di evacuazione 20 per essere, eventualmente, reintrodotte in circolo.

La direzione del flusso delle cellule all'interno del corpo 2, schematicamente indicato dalle frecce C, ha una componente di diffusione dal secondo strato 25 al primo strato 24 che è sostanzialmente ortogonale all'asse A, e una componente di deflusso dalla bocca di inoculazione 19 alla bocca di evacuazione 20 sostanzialmente parallela all'asse A del corpo 2.

Terminata l'inseminazione delle cellule la bocca di inoculazione 19 e la bocca di evacuazione 20 vengono chiuse con i rispettivi tappi; il bioreattore 1 è così pronto per essere impiegato come organo bioartificiale.

Il fluido da trattare, ad esempio il plasma o l'ultrafiltrato separato dai componenti corpuscolari del sangue prelevato da un paziente, viene pompato attraverso la luce di ingresso 5 nella prima camera 7 ove sfociano le estremità aperte delle fibre 10 del primo fascio 9; la pressione di pompaggio è molto bassa in modo tale da non compromettere l'integrità e, quindi, la vitalità delle cellule inseminate nella struttura 4.

Il fluido da trattare imbocca le estremità aperte delle fibre 10 e penetra nel loro lume interno, saturato il quale attraversa i pori delle pareti delle fibre 10 stesse per raggiungere la camera di uscita 22 e fluire da questa verso la struttura 4 secondo una direzione sostanzialmente parallela all'asse A del corpo 2.

Il fluido fluisce attraverso la struttura 4, seguendo sempre una direzione sostanzialmente parallela all'asse A del corpo 2; all'interno della struttura 4 contatta le cellule in essa inseminate che esplicano le funzioni di disintossicazione cui sono preposte.

Il fluido così trattato si riversa nella camera di ingresso 21, mentre le cellule sono trattenute all'interno della struttura 4 stessa.

Il fluido trattato contenuto nella camera di ingresso 21 attraversa i pori delle pareti delle fibre 12 del secondo fascio 11 per penetrare nel loro lume interno, saturato il quale si riversa nella seconda camera 8 dalla quale defluisce, attraverso la luce di uscita 6, per essere ricircolato o ricombinato con i componenti corpuscolari del sangue del paziente ed essere in esso ri-iniettato.

La direzione del flusso del fluido che dalla luce di ingresso 5, attraverso la struttura 4, raggiunge la luce di uscita 6 è sostanzialmente parallela all'asse longitudinale A del corpo 2, il fluido attraversando in successione la prima camera 7, il primo fascio 9 di fibre 10, la camera di uscita 22, la struttura 4, la camera di ingresso 21, il secondo fascio 11 di fibre 12 e la seconda camera 8.

Il flusso del fluido è schematicamente indicato dalle frecce F; si fa notare che, essendo il bioreattore a simmetria a specchio, il verso del flusso del fluido può essere anche opposto a quello preso come riferimento nella presente descrizione.

Si è in pratica constatato come il trovato descritto raggiunga gli scopi proposti.

Il bioreattore secondo il trovato è, infatti, strutturalmente e costruttivamente più semplice dei bioreattori noti, richiede un numero inferiore di operazioni

di assemblaggio e consente di limitare l'impiego di materiali diversi.

Si fa notare, infatti, che il bioreattore secondo il trovato è privo dello stelo centrale di attacco della struttura di supporto e di coltura delle cellule e non richiede, quindi, le relative operazioni di incastro e di incollaggio della seconda al primo.

Il pannello della struttura di supporto e di coltura delle cellule del bireattore secondo il trovato è costituito dalla sovrapposizione di due o tre strati, anziché sei, e non necessita di uno strato impermeabile per la separazione del fluido trattato da quello ancora da trattare.

Il bioreattore secondo il trovato, a parità di volume, ha lunghezza maggiore (anche del 200%) rispetto ai bioreattori noti, ma diametro ridotto anche del 50%, il che consente di utilizzare corpi di contenimento di tipo standard e comunemente in commercio.

Il bioreattore secondo il trovato, infine, permette, grazie al flusso longitudinale sia delle cellule da inseminare che del fluido da trattare, di ottimizzare sia l'inseminazione in situ delle cellule che il contatto fra il fluido e le cellule stesse.

Il trovato così concepito è suscettibile di numerose modifiche e varianti tutte rientranti nell'ambito del concetto inventivo.

Inoltre tutti i dettagli sono sostituibili da altri tecnicamente equivalenti.

In pratica i materiali impiegati, nonché le forme e le dimensioni, potranno essere qualsiasi a seconda delle esigenze senza per questo uscire dall'ambito di protezione delle seguenti rivendicazioni.

Il contenuto della domanda di brevetto italiana N. MO2003A000081 la cui priorità è rivendicata nella presente domanda, è incorporato quale referenza.

CIO' CHE SI RIVENDICA E':

- 1) Bioreattore, particolarmente per organi bioartificiali, comprendente un corpo chiuso e sostanzialmente tubolare all'interno del quale è definita una cavità di contenimento, una struttura di supporto e di coltura di cellule, animali e/o umane, alloggiata in detta cavità ed atta ad essere attraversata da un fluido da trattare, una luce di ingresso di detto fluido da trattare definita in detto corpo a monte di detta struttura, una luce di uscita del fluido trattato definita in detto corpo a valle di detta struttura, una prima camera di raccolta del fluido da trattare che è definita in detta cavità a monte di detta struttura e che è resa comunicante con l'esterno di detto corpo attraverso detta luce di ingresso e una seconda camera di raccolta del fluido trattato che è definita in detta cavità a valle di detta struttura e che è resa comunicante con l'esterno di detto corpo attraverso detta luce di uscita, comprendente un primo fascio di fibre, capillari, cave e di ingresso di detto fluido da trattare, che è alloggiato in detta cavità ed interposto fra detta prima camera di raccolta e detta struttura e un secondo fascio di fibre, capillari, cave e di uscita di detto fluido trattato, che è alloggiato in detta cavità ed interposto fra detta struttura a detta seconda camera di raccolta.
- 2) Bioreattore secondo la rivendicazione 1, comprendente primi mezzi di ancoraggio e secondi mezzi di ancoraggio rispettivamente di detto primo fascio e di detto secondo fascio di fibre.
- 3) Bioreattore secondo la rivendicazione 2, in cui detto corpo comprende due estremità opposte chiuse a tenuta da rispettivi coperchi, in uno di detti coperchi essendo definita detta luce di ingresso e nell'altro essendo definita detta luce di uscita.
- 4) Bioreattore secondo la rivendicazione 1, comprendente almeno una

bocca di inoculazione di dette cellule definita in detto corpo fra detto primo fascio e detto secondo fascio di fibre.

5) Bioreattore secondo la rivendicazione 4, comprendente almeno una bocca di evacuazione delle cellule inoculate e non adese a detta struttura definita in detto corpo fra detto primo fascio e detto secondo fascio di fibre.

6) Bioreattore secondo la rivendicazione 5, comprendente una camera di ingresso delle cellule inoculate che è definita in detta cavità, fra detta struttura e uno fra detto primo fascio e detto secondo fascio di fibre, e che è resa comunicante con l'esterno di detto corpo attraverso detta bocca di inoculazione.

7) Bioreattore secondo la rivendicazione 6, comprendente una camera di uscita delle cellule inoculate e non adese che è definita in detta cavità, fra detta struttura e uno fra detto primo fascio e detto secondo fascio di fibre, e che è resa comunicante con l'esterno di detto corpo attraverso detta bocca di evacuazione.

8) Bioreattore secondo la rivendicazione 7, in cui detta camera di ingresso e detta camera di uscita sono definite rispettivamente fra detto secondo fascio di fibre e detta struttura e fra detta struttura e detto primo fascio di fibre.

9) Bioreattore secondo la rivendicazione 5, comprendente tappi di chiusura di detta bocca di inoculazione e di detta bocca di evacuazione.

10) Bioreattore secondo la rivendicazione 1, in cui detta struttura comprende un pannello avvolto su se stesso a bobina o spirale con asse sostanzialmente parallelo all'asse longitudinale di detto corpo, il bordo longitudinale di detto pannello interno a detta bobina o spirale essendo libero e il bordo longitudinale opposto essendo libero e a contatto con la parete interna di detta cavità.

- 11) Bioreattore secondo la rivendicazione 10, in cui detto pannello è avvolto attorno a detto bordo longitudinale interno per un arco di almeno 270°.
- 12) Bioreattore secondo la rivendicazione 10, in cui detto pannello comprende almeno due strati lastriformi tra loro sovrapposti e paralleli, di cui un primo strato comprende una matrice di supporto di dette cellule e un secondo strato comprende una matrice di diffusione e di distribuzione delle cellule inoculate.
- 13) Bioreattore secondo la rivendicazione 12, in cui detto pannello comprende un terzo strato uguale a detto primo strato e sovrapposto parallelo a detto secondo strato.
- 14) Bioreattore secondo la rivendicazione 13, in cui detto primo strato e/o detto terzo strato sono permeabili rispetto a detto fluido.
- 15) Bioreattore secondo la rivendicazione 13, in cui detto primo strato e/o detto terzo strato sono costituiti da fogli in tessuto polimerico a trama intrecciata con orditura casuale od ordinata.
- 16) Bioreattore secondo la rivendicazione 15, in cui detto tessuto polimerico di detto primo strato e/o di detto terzo strato è realizzato in poliestere o simili.
- 17) Bioreattore secondo la rivendicazione 15, in cui il volume complessivo di detto primo strato e/o detto terzo strato è compreso tra il 5% ed il 15% del volume complessivo disponibile per dette cellule.
- 18) Bioreattore secondo la rivendicazione 12, in cui detto secondo strato ha una struttura reticolare.
- 19) Bioreattore secondo la rivendicazione 1, in cui detto primo fascio di fibre comprende almeno un'orditura piana di fibre capillari, cave, disposte

sostanzialmente parallele all'asse longitudinale di detto corpo e singolarmente ripiegate ad "U" con le rispettive estremità aperte rivolte verso detta prima camera di raccolta, dette fibre essendo permeabili a detto fluido.

20) Bioreattore secondo la rivendicazione 1, in cui detto primo fascio di fibre comprende almeno due orditure piane e sovrapposte di fibre capillari, cave, permeabili a detto fluido e singolarmente ripiegate ad "U" con le rispettive estremità aperte rivolte verso detta prima camera di raccolta, le fibre di una di dette due orditure essendo disposte inclinate rispetto alle fibre dell'altra orditura di un angolo variabile fra 15° e 30°.

21) Bioreattore secondo la rivendicazione 1, in cui detto secondo fascio di fibre comprende almeno un'orditura piana di fibre capillari, cave, disposte sostanzialmente parallele all'asse longitudinale di detto corpo e singolarmente ripiegate ad "U" con le rispettive estremità aperte rivolte verso detta seconda camera di raccolta, dette fibre essendo permeabili a detto fluido.

22) Bioreattore secondo la rivendicazione 1, in cui detto secondo fascio di fibre comprende almeno due orditure piane e sovrapposte di fibre capillari, cave, permeabili a detto fluido e singolarmente ripiegate ad "U" con le rispettive estremità aperte rivolte verso detta seconda camera di raccolta, le fibre di una di dette due orditure essendo disposte inclinate rispetto alle fibre dell'altra orditura di un angolo variabile fra 15° e 30°.

23) Bioreattore secondo la rivendicazione 1, in cui ciascuna di dette fibre di detto primo fascio e di detto secondo fascio è costituita da un segmento di un capillare in materiale microporoso e ripiegato ad "U" sostanzialmente in mezzeria a definire una coppia di rami rettilinei e tra loro sostanzialmente

paralleli con le estremità aperte sfocianti rispettivamente in detta prima camera di raccolta e in detta seconda camera di raccolta.

24) Bioreattore secondo la rivendicazione 23, in cui detto materiale microporoso presenta pori di diametro medio compreso fra 0,10 μm e 0,50 μm .

25) Bioreattore secondo la rivendicazione 23, in cui detto materiale microporoso è costituito da polietersulfone o simili.

26) Bioreattore secondo la rivendicazione 1, in cui la densità di distribuzione ed il diametro di dette fibre sono costanti per l'intero sviluppo di detto primo fascio e/o di detto secondo fascio.

27) Bioreattore secondo la rivendicazione 2, in cui detti primi mezzi di ancoraggio e detti secondi mezzi di ancoraggio comprendono almeno uno strato in materiale sigillante che è alloggiato a misura in detta cavità e disposto sostanzialmente ortogonale all'asse longitudinale di detto corpo e nel quale sono almeno parzialmente annegate le fibre rispettivamente di detto primo fascio e di detto secondo fascio.

28) Bioreattore secondo la rivendicazione 27, in cui detto materiale sigillante è di tipo polimerico da base di poliuretano o simili.

29) Bioreattore secondo la rivendicazione 3, in cui detta prima camera di raccolta e detta seconda camera di raccolta sono rispettivamente definite fra detti coperchi e detti primi e secondi mezzi di ancoraggio.

30) Bioreattore secondo la rivendicazione 4, in cui la direzione del flusso di dette cellule inoculate da detta bocca di inoculazione attraverso detta struttura ha una componente sostanzialmente ortogonale e una componente sostanzialmente parallela all'asse longitudinale di detto corpo.

31) Bioreattore secondo la rivendicazione 1, in cui la direzione del flusso di

detto fluido da detta luce di ingresso a detta luce di uscita attraverso detta struttura è sostanzialmente parallela all'asse longitudinale di detto corpo.

32) Bioreattore secondo la rivendicazione 1, in cui detto fluido è plasma o ultrafiltrato.

RIASSUNTO DELL'INVENZIONE

Bioreattore per organi bioartificiali, comprendente un corpo chiuso e sostanzialmente tubolare all'interno del quale è definita una cavità di contenimento, una struttura di supporto e di coltura di cellule, animali e/o umane, alloggiata nella cavità ed atta ad essere attraversata da un fluido da trattare, una luce di ingresso del fluido da trattare definita nel corpo a monte della struttura, una luce di uscita del fluido trattato definita nel corpo a valle della struttura, una prima camera di raccolta del fluido da trattare che è definita nella cavità a monte della struttura e che è resa comunicante con l'esterno del corpo attraverso la luce di ingresso, una seconda camera di raccolta del fluido trattato che è definita nella cavità a valle della struttura e che è resa comunicante con l'esterno del corpo attraverso la luce di uscita, un primo fascio di fibre, capillari, cave e di ingresso del fluido da trattare, che è alloggiato nella cavità ed interposto fra la prima camera di raccolta e la struttura e un secondo fascio di fibre, capillari, cave e di uscita del fluido trattato, che è alloggiato nella cavità ed interposto fra la struttura e la seconda camera di raccolta, il flusso del fluido essendo sostanzialmente parallelo all'asse longitudinale del bioreattore.